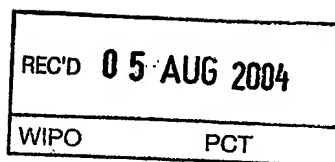


BEST AVAILABLE COPY

Mod. C.E. - 1-4 7  
PCT/IB 04 / 02208  
(05.08.04.)

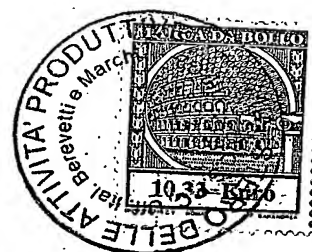


# Ministero delle Attività Produttive

*Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività*

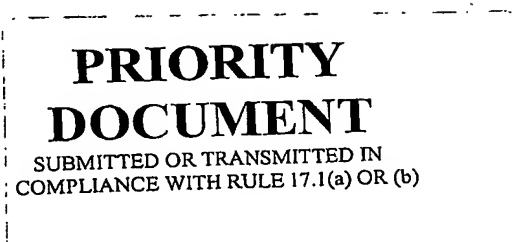
*Ufficio Italiano Brevetti e Marchi*

*Ufficio G2*



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:  
Invenzione Industriale N. TO2003 A 000474 del 23.06.2003

Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

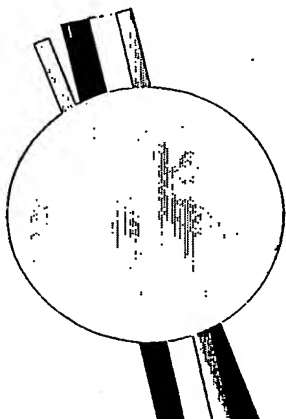


15 LUG. 2004

Roma, li.....

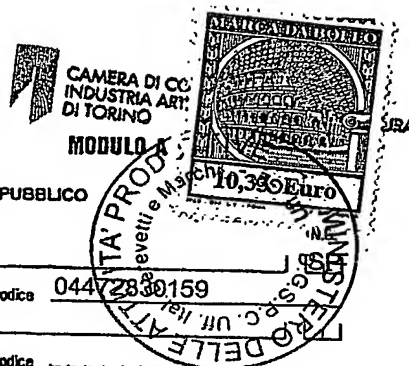
IL FUNZIONARIO

*Paola DI CINTIO*  
*Paola*



AL MINISTERO DELLE ATTIVITA' PRODUTTIVE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO



A. RICHIEDENTE (1)

1) Denominazione ROTTA RESEARCH LABORATORIUM S.P.A.  
Residenza MONZA MI codice 04472830159  
2) Denominazione \_\_\_\_\_  
Residenza \_\_\_\_\_ codice \_\_\_\_\_

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome ANGELO GERBINO ED ALTRI cod. fiscale \_\_\_\_\_  
(Inscr. No. 488BM)  
denominazione studio di appartenenza JACOBACCI & PARTNERS S.P.A.  
via CORSO REGIO PARCO n. 27 città TORINO cap 10152 (prov) TO

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_\_ città \_\_\_\_\_ cap \_\_\_\_\_ (prov) \_\_\_\_\_

D. TITOLO

classe proposta (sez/ci/sci) \_\_\_\_\_ gruppo/sottogruppo \_\_\_\_\_

PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI DEXLOXIGLUMIDE CRISTALLINA  
E PRODOTTI COSI' OTTENUTI

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA \_\_\_\_\_

N° PROTOCOLLO \_\_\_\_\_

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

1) MAKOVEC FRANCESCO 3) \_\_\_\_\_  
2) ROVATI LUCIO CLAUDIO 4) \_\_\_\_\_

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato  
S/R

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data

N° Protocollo

1) \_\_\_\_\_  
2) \_\_\_\_\_

G. CENTRO ABLITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

I. DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) 1 PROV n. pag. 19  
Doc. 2) 1 PROV n. tav. 04  
Doc. 3) 1 RS  
Doc. 4) 0 RS  
Doc. 5) 0 RS  
Doc. 6) 0 RS  
Doc. 7) 0

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)....

disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)

dichiarazione sostitutiva di certificazione

lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale

designazione inventore

documenti di priorità con traduzione in italiano

autorizzazione o atto di cessione

nominativo completo del richiedente

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data

N° Protocollo

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

8) attestati di versamento, totale Euro

DUECENTONOVANTUNO/80

COMPILATO IL 20/06/2003

FIRMA DEL(II) RICHIEDENTE(I)

JACOBACCI & PARTNERS SPA

ANGELO GERBINO

(Inscr. No. 488BM)

CONTINUA SI/NO NO

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI

CAMERA DI COMMERCIO I.A.A. DI

Torino

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

TO 2003A000474

codice 01

L'anno duemila

TRE

il giorno VENTI TRE

del mese di GIUGNO

Il(II) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n.

100 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato.

L. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

DINO DE LA M.

CAMERA DI COMMERCIO  
INDUSTRIA ARTIGIANATO E AGRICOLTURA  
DI TORINO

L'UFFICIALE ROGANTE

CATEGORIA C.

PROSPETTO A

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

NUMERO BREVETTO

RICHIEDENTE - Denominazione

Residenza

ROTTA RESEARCH LABORATORIUM S.P.A.

MONZA MI

DATA DI DEPOSITO

DATA DI RILASCIO

23/06/2003

11/11/1111

TITOLO

PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI DEXLOXIGLUMIDE CRISTALLINA  
E PRODOTTI COSI' OTTENUTI

L. RIASSUNTO

La presente invenzione descrive un nuovo metodo di purificazione della dexloxiglumide mediante cristallizzazione da etere isopropilico che consente di ottenere in modo riproducibile un prodotto con caratteristiche morfologiche e granulometriche tali da favorirne l'impiego nella preparazione di forme farmaceutiche orali su scala industriale.



M. DISEGNO

Il presente riassunto non è corredato di figura in quanto non prescritta dall'art. 5 R.D. 5.2.40, n. 244 ed in quanto l'informazione tecnica data dal solo testo del riassunto stesso è sufficiente per la comprensione dell'invenzione di cui si tratta.

CAMERA DI COMMERCIO  
INDUSTRIA ARTIGIANATO E AGRICOLTURA  
DI TORINO

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:  
"Procedimento per la preparazione di dexloxiglumide  
cristallina e prodotti così ottenuti"

Di: ROTTA RESEARCH LABORATORIUM S.p.A., nazionalità  
italiana, Via Valosa di Sopra, 7/9, 20052 SAN FRUT-  
TUOSO DI MONZA (Milano)

Inventori designati: Francesco MAKOVEC, Lucio Clau-  
dio ROVATI

Depositata il: 23 giugno 2003

TO 2003A000474

\*\*\*

DESCRIZIONE

L'oggetto della presente invenzione è un nuovo  
metodo di preparazione mediante cristallizzazione  
da etere isopropilico dell'acido (R)-4-[(3,4-diclo-  
robenzoil)ammino]-5-[(3-metossipropil)-pentilammi-  
no]-5-osso-pentanoico (dexloxiglumide, CR 2017);  
formula molecolare:  $C_{21}H_{30}Cl_2N_2O_5$ ; CAS Registry Num-  
ber: 119818-90-2.

PR/cp

La dexloxiglumide, composto oggetto della pre-  
sente invenzione, mostra di possedere una potente  
attività antagonista verso il recettore della cole-  
cistochinina di tipo 1 ( $CCK_1$ ). La dexloxiglumide  
può pertanto essere usata con vantaggio per il  
trattamento di varie malattie dell'uomo, quali al-  
cune forme patologiche del tratto gastro-intestina-

JACOBACCI & PARTNERS S.p.A.

le come ad esempio, la sindrome del colon irritabile, dispepsia non ulcerosa, discinesie e coliche biliari, reflusso gastro-esofageo, pancreatiti o più in generale disordini della motilità gastro-intestinale.

La preparazione ed alcune attività farmacologiche di questo composto sono già state descritte, ad esempio nel brevetto statunitense US 5 602 179.

La purificazione finale del prodotto veniva eseguita mediante cristallizzazione da una miscela di H<sub>2</sub>O-alcol nei rapporti 2:1 (v/v). Tale purificazione consentiva di ottenere un composto chimicamente puro, cioè con una purezza chimica ed una purezza ottica superiori al 99,5%.

Tuttavia, le caratteristiche reologiche del prodotto così ottenuto erano del tutto insoddisfacenti, poiché il cristallo presentava scarse proprietà di scorrevolezza da non consentirne un suo favorevole impiego per la preparazione di forme farmaceutiche orali quali ad esempio la forma compresse.

Inoltre anche il tentativo di variare le proporzioni relative dei due componenti la miscela idroalcolica non consentiva di migliorare le caratteristiche della materia prima, che al contrario

presentava sempre miscele di polimorfi.

Un primo scopo dell'invenzione è quello di fornire un procedimento che permette di ottenere un prodotto cristallino privo di forme polimorfe e con forma cristallina ed una distribuzione delle dimensioni particellari aventi le proprietà fisiche desiderate atte alla preparazione di forme farmaceutiche per uso orale su scala industriale.

Uno scopo particolare dell'invenzione è quello di fornire un procedimento che permette di ottenere dexloxiglumide cristallina avente caratteristiche di scorrevolezza, idonee alla formulazione di compresse.

La scorrevolezza è forse la più importante tra le proprietà fisiche di ogni polvere destinata all'impiego in formulazioni per compresse. Infatti, poca scorrevolezza significa che la polvere sarà difficile da trattare, tendendo essa ad appiccicarsi alle varie superfici di contatto dei materiali provocando così problemi di alimentazione alle camere di dosaggio e compressione delle macchine comprimetrici.

Ciò avviene spesso quando si ottengono in un processo di cristallizzazione non controllato cristalli di dimensioni e forme molto diverse, in cui



sui cristalli più grandi si aggregano in modo irregolare cristalli più piccoli con forme più o meno differenti. La distribuzione delle grandezze particellari è in questi casi in genere poli-modale ed è difficile ottenere così un prodotto avente una distribuzione delle dimensioni particellari specifica e riproducibile.

E' pertanto importante dal punto di vista di un processo industriale ottenere un prodotto del quale, una volta individuata una distribuzione ottimale della grandezza e forma cristallina, queste rimangono costanti e riproducibili.

Un altro scopo dell'invenzione è quello di fornire un procedimento che consente di ottenere una distribuzione delle grandezze particellari di tipo gaussiano o uni-modale, oppure anche una distribuzione di tipo bi-modale, nella quale però il picco corrispondente alla distribuzione quantitativamente minore non superi in peso il 10-15% del totale.

In vista degli scopi sopra citati, costituisce oggetto dell'invenzione un procedimento come definito nelle rivendicazioni che seguono.

Sono altresì oggetto dell'invenzione una polvere cristallina e composizioni farmaceutiche per uso orale che la comprendono.

JACOBACCI & PARTNERS SpA

Una volta individuato il solvente di cristallizzazione di scelta, in questo caso l'etere isopropilico, che ha consentito di ottenere una polvere con elevato grado di purezza, alta resa di cristallizzazione, facilità di essiccamento, e con una forma cristallina pura esente da forme polimorfe, sono stati eseguiti numerosi esperimenti per individuare le condizioni ideali di cristallizzazione che consentissero di preparare, ove ciò fosse stato possibile, una polvere avente una morfologia ed una granulometria tali da darle caratteristiche di scorrevolezza e comprimibilità atte all'impiego con macchine comprimitrici rotative.

Si è visto inoltre che perché questo prodotto possedesse buone caratteristiche di scorrevolezza, il livello di particelle fini ( $<10 \mu\text{m}$ ) doveva essere limitato e comunque non superiore al 15%.

Pertanto, per cercare di ottenere una polvere adeguata alla comprimitura sia riguardo alla morfologia che alla dimensione particellare, sono stati valutati ed ottimizzati numerosi parametri quali la ricerca del rapporto ottimale soluto-solvente, cioè il rapporto dexloxiglumide-etere isopropilico, la qualità e la quantità del materiale d'innescò, tenendo conto che il materiale d'innescò doveva avere



una grana sufficientemente fine in modo che l'area superficiale dell'innesco in rapporto alla massa totale fosse relativamente alta, la temperatura cui l'innesco andava aggiunto alla soluzione sovrassatura del grezzo e la curva di velocità di raffreddamento del sistema.

Come detto precedentemente, il prodotto ottenuto secondo quanto descritto nel brevetto US 5 602 179, cioè mediante purificazione finale con una miscela idroalcolica, presentava delle caratteristiche reologiche sfavorevoli.

Le tecniche che si impiegano comunemente per caratterizzare le principali proprietà reologiche di una polvere da impiegarsi per la preparazione di forme farmaceutiche orali sono:

a) la misura della comprimibilità della polvere, che può essere espressa dalla seguente formula (indice di Carr); (secondo USP 24/NF19, p. 1914):

$$\text{Indice di comprimibilità} = \frac{100 (V_o - V_f)}{V_o}$$

dove  $V_o$  e  $V_f$  sono rispettivamente i volumi occupati da una determinata quantità pesata di polvere (generalmente 100 g) messa in un cilindro graduato da 250 ml e misurati prima e dopo un certo numero di battute meccaniche (generalmente 2000 colpi); tanto

minore sarà questo indice, tanto migliore sarà il comportamento della polvere alla compressione; ad esempio valori percentuali tra 5-15 sono considerati eccellenti, mentre valori superiori a 33 sono considerati molto scarsi (vedi J.I.Wells - Pharmaceutical Preformulation; Ellis H.Lim; J.Wiley and Sons Ed. p. 210);

b) la misura della distribuzione della grandezza particellare (Particle Size Distribution, PSD); è da notare che la PSD influisce non solo sulla scorrevolezza della polvere e quindi sul suo impiego farmaceutico ma essa svolge anche un ruolo importante sulla velocità di dissoluzione del principio attivo e quindi sulla sua biodisponibilità e quindi sulla efficacia del principio attivo stesso.

La determinazione della PSD viene eseguita con la tecnica della "laser light scattering", cioè lo "scattering" (diffrazione) che subisce un raggio di luce monocromatico ad alta energia (raggio laser) quando incontra sul suo cammino ottico una particella di una determinata dimensione.

La polvere da esaminare può essere preparata con tecniche diverse, sia a secco che a umido; in quest'ultimo caso la scelta del disperdente deve tener conto delle proprietà chimico-fisiche della

materia prima da analizzare. Una volta analizzato il campione, i risultati possono essere riportati in istogrammi in cui ogni singola colonna rappresenta una banda di una certa larghezza (in micron), mentre l'altezza rappresenta la percentuale di campione presente in quella banda.

I principali valori statistici di distribuzione calcolati dai software di queste apparecchiature sono tra gli altri la  $D_{50}$ , quella grandezza in micron in cui il 50% del campione è minore ed il 50% è maggiore. Un'altra misura importante è lo "span" che è la misura dell'ampiezza della distribuzione.

Tale ampiezza viene calcolata con il seguente rapporto:

$$\frac{D_{90} - D_{10}}{D_{50}}$$

dove  $D_{90}$  e  $D_{10}$  hanno un significato analogo alla  $D_{50}$ . Tanto minore è l'indice di "span", tanto più affilata sarà la distribuzione particellare del campione esaminato.

La dexloxiglumide ottenuta mediante cristallizzazione da  $H_2O$ /Etanolo (2:1 v/v) aveva un indice di Carr >33, quindi una scorrevolezza prevedibile molto scarsa. Inoltre la sua distribuzione particellare presentava un andamento di tipo bimodale con un



JACOBACCI & PARTNERS SpA

valore  $D_{50}$  di  $23.6 \mu m$ , la percentuale di particelle  $<10 \mu m$  era del 29.5% e l'indice di span era 4.668, cioè con una curva di distribuzione molto larga.

Come atteso, la polvere ottenuta con queste caratteristiche reologiche, era del tutto inadatta alla preparazione di un prodotto farmaceutico in compresse.

Tentativi di variare la percentuale relativa dei componenti idroalcolici erano infruttuosi, così come la scelta di altri solventi miscibili con  $H_2O$ . Tra i solventi organici immiscibili con  $H_2O$  solamente l'impiego dell'etere isopropilico ed il particolare metodo di cristallizzazione descritto più avanti in dettaglio ha consentito di risolvere il problema.

L'impiego dell'etere isopropilico come solvente di cristallizzazione unitamente al procedimento utilizzato hanno garantito i seguenti vantaggi:

- a) alta resa di cristallizzazione;
- b) basso impiego di solvente (rapporto tra 1,5-3:1 di solvente/soluto, volume/peso);
- c) facilità di essiccamento;
- d) mancanza di forme polimorfe nel prodotto cristallizzato;
- e) caratteristiche reologiche favorevoli.

Tra le varie prove di cristallizzazione eseguite con etere isopropilico fatte per ottimizzare il metodo di produzione, descriviamo a titolo di esempio il seguente procedimento eseguito su una massa di 44 kg di prodotto grezzo.

Nei disegni annessi:

- le figg.1A e 1B sono curve di distribuzione particellare di un lotto di dexloxiglumide preparato secondo la tecnica nota (fig.1B) e secondo il procedimento oggetto dell'invenzione (fig.1A); e
- le figg.2A e 2B sono fotografie eseguite con un ingrandimento di 300x di un campione di dexloxiglumide preparato secondo il metodo oggetto dell'invenzione (fig.2A) e rispettivamente di un campione cristallizzato da solvente idroalcolico secondo la tecnica nota (fig.2B).

Esempio 1:

44 kg di dexloxiglumide grezza sono stati sospesi in 100 litri di etere isopropilico in un reattore smaltato da 400 litri e riscaldati sotto agitazione fino a portare la massa a circa 55°C ed ottenere una soluzione limpida. La soluzione così ottenuta è stata raffreddata sempre sotto agitazione fino a portarla nella zona di sovrasaturazione metastabile a circa 36-38°C.

A questo punto si sono aggiunti 800 g di materiale d'innescò (dexloxiglumide macinata con  $D_{50}$  di circa 20  $\mu\text{m}$ ) e si è mantenuta la temperatura della massa costante a 35-36°C per 4 h. Si è quindi impostato una rampa di raffreddamento che ha portato la massa di reazione a 6°C in un tempo di circa 8 h. Il precipitato così formatosi è stato filtrato ed essiccato a dare 43 kg di prodotto con una resa del 96% (calcolando anche il materiale d'innescò).

Il prodotto cristallino così ottenuto (lotto PP9282/43851) presentava un indice di Carr di circa 12, quindi predittivo per una buona scorrevolezza.

L'apparecchio usato per la determinazione della PSD è stato il Malvern Mastersizer 2000 ed il metodo usato è stato quello ad umido utilizzando come mezzo disperdente  $\text{H}_2\text{O}$  con una concentrazione di Tween 20 allo 0.5% come tensioattivo.

Le misure venivano effettuate ad una concentrazione di dexloxiglumide di circa 0,06-0,08% dopo una sonicazione con ultrasuoni di 60 sec che consentiva di rompere gli agglomerati senza rompere i cristalli.

L'analisi granulometrica era in linea con quanto visto con l'indice di Carr. La distribuzione era praticamente monomodale; la misura della grandezza

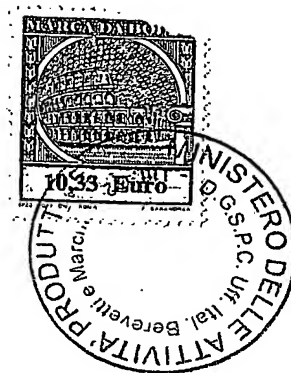
mediana ( $D_{50}$ ) era di  $97,3 \mu\text{m}$ , la percentuale di particelle fini ( $10 \mu\text{m}$ ) era il 4,23% e l'indice di span era 1.608, quindi con una distribuzione particellare abbastanza stretta.

Nella fig.1 sono confrontate le curve di distribuzione particellare di un lotto di dexloxiglumide preparato mediante cristallizzazione da etanolo- $\text{H}_2\text{O}$  (lotto G3919-3B) in confronto con quella del lotto PP9282 cristallizzato da etere isopropilico secondo quanto descritto nell'esempio 1 ed in cui sono riportati tra gli altri i parametri sopra indicati.

Anche l'analisi morfologica eseguita mediante analisi microscopica sui cristalli ottenuti rispettivamente mediante cristallizzazione da etanolo- $\text{H}_2\text{O}$  ed etere isopropilico, conferma quanto già visto con l'analisi granulometrica mediante diffrazione ai raggi laser.

Nella fig.2 sono riportate le fotografie eseguite con un ingrandimento 300x di un campione di dexloxiglumide lotto PP9282/43851 preparato secondo il metodo oggetto dell'invenzione (fig.2A) in confronto con un campione ottenuto normalmente mediante uso di solvente idroalcolico (fig.2B).

Dal confronto delle due immagini della fig.2 si



JACOBACCI & PARTNERS SpA

nota come il prodotto cristallizzato da etere isopropilico presenti dei cristalli con forme lamellari ben definite di un diametro medio di circa 70-100  $\mu\text{m}$ , mentre l'altro lotto ha dei cristalli di forma irregolare con tantissimi cristalli aggregati più piccoli.

Il lotto di dexloxiglumide PP9282/43851 preparato secondo l'invenzione è stato impiegato per la preparazione di compresse contenenti 200 mg di principio attivo per un peso complessivo unitario di circa 440 mg, usando come eccipienti cellulosa (diluente), amido glicolato sodico (disgregante), talco, magnesio stearato, biossido di silicio (lubrificanti).

Sono state preparate circa 200000 compresse senza problemi di scorrevolezza, garantendo così una alimentazione regolare alle camere di compressione, senza problemi di appiccicamento alle superfici metalliche o problemi di uniformità di contenuto delle compresse.

Anche le prove di biodisponibilità in vitro, condotte con il test di dissoluzione in accordo con la USP, metodo 2 (Paddle), impiegando come mezzo disperdente 900 ml di tampone fosfato (0,05 M) pH 7,4 a 37°C e 50 rpm, sono risultate positive in



quanto il principio attivo si scioglieva rapidamente per più del 85% entro 30 minuti.

In conclusione, il nuovo metodo di preparazione della dexloxiglumide mediante cristallizzazione da etere isopropilico secondo l'invenzione ha consentito di ottenere un prodotto adatto alla preparazione industriale di forme farmaceutiche orali in forma di compresse altrimenti impossibili da realizzare su scala industriale.

Nota: Le grandezze granulometriche riportate sia nel testo che nelle rivendicazioni non sono grandezze assolute ma relative al metodo di misura utilizzato, (in questo caso lo strumento Malvern Master Sizer 2000 con la metodologia riportata nell'esempio 1).

### RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la preparazione di dexloxiglumide cristallina mediante cristallizzazione del prodotto grezzo da solvente, caratterizzato dal fatto che si utilizza come solvente etere isopropilico.
2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che si utilizza un rapporto di una parte in peso di prodotto grezzo con una quantità compresa tra 1,5 e 3 parti in volume di solvente di etere isopropilico.
3. Procedimento secondo le rivendicazioni 1 o 2, caratterizzato dal fatto che l'operazione di cristallizzazione è effettuata aggiungendo un innesco di dexloxiglumide microcristallina, avente una dimensione particellare mediana ( $D_{50}$ )  $\leq 20 \mu m$ , ad una soluzione sovrasatura di dexloxiglumide grezza.
4. Procedimento secondo la rivendicazione 3, caratterizzato dal fatto che il suddetto innesco è aggiunto ad una soluzione sovrasatura di dexloxiglumide grezza, mantenuta ad una temperatura tra 35 e 40°C, in un rapporto compreso tra una parte di materiale di innesco e 40-200 parti di prodotto grezzo.
5. Procedimento secondo le rivendicazioni 3 o 4,



caratterizzato dal fatto che, dopo l'aggiunta dell'innesco, la massa in reazione è mantenuta sotto agitazione ad una temperatura compresa tra 34 e 38°C, preferibilmente 36°C, per un tempo compreso tra 2 e 8 h, preferibilmente 6 h, per poi far scendere lentamente, sotto agitazione, la temperatura della massa di reazione fino a  $10 \pm 5^\circ\text{C}$  in un tempo compreso tra 6 e 10 h, preferibilmente 8 h, ed in cui il solido cristallizzato è recuperato mediante filtrazione.

6. Dexloxiglumide in forma particellare cristallina avente una percentuale (in volume) di particelle fini aventi dimensioni inferiori a  $10 \mu\text{m}$  minore del 15% ed un valore particellare mediano ( $D_{50}$ ) avente dimensioni comprese tra 50 e  $130 \mu\text{m}$ .

7. Dexloxiglumide secondo la rivendicazione 6 in forma di particelle cristalline, avente un valore particellare mediano ( $D_{50}$ ) avente dimensioni comprese tra 80 e  $100 \mu\text{m}$ .

8. Dexloxiglumide in forma particellare cristallina secondo le rivendicazioni 6 o 7 avente una distribuzione granulometrica con indice di span minore di 2,5.

9. Dexloxiglumide secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 6 a 8, ottenibile mediante un procedi-

JACOBACCI & PARTNERS S.p.A.

mento di preparazione per cristallizzazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 5.

10. Composizione farmaceutica per uso orale comprendente come sostanza attiva la dexloxiglumide, secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 6 a 9.

11. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 10, comprendente dexloxiglumide in quantità compresa tra 50 e 500 mg ed eventuali veicoli farmaceuticamente accettabili.

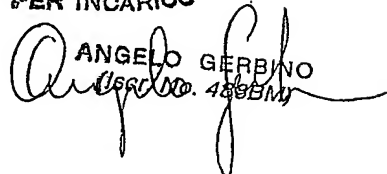
12. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 11, comprendente come ingredienti inattivi dei veicoli farmaceuticamente accettabili scelti tra diluenti, disgreganti, lubrificanti ed agenti favorenti lo scorrimento e loro miscele.

13. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 12, comprendente come veicoli sostanze scelte dal gruppo che consiste di amido, cellulosa microcristallina, glicolato sodico, talco, magnesio stearato, biossido di silicio e loro miscele.

14. Composizione farmaceutica per uso orale secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 10 a 12 per l'impiego nel trattamento di malattie del tratto digestivo particolarmente della sindrome del colon irritabile, dispepsia non ulcerosa, discinesie e coliche biliari, reflusso gastro-esofageo, pancrea-

titi e disordini della motilità gastro-intestinale.

PER INCARICO

ANGELO GERBINO  
PER N. 4895M

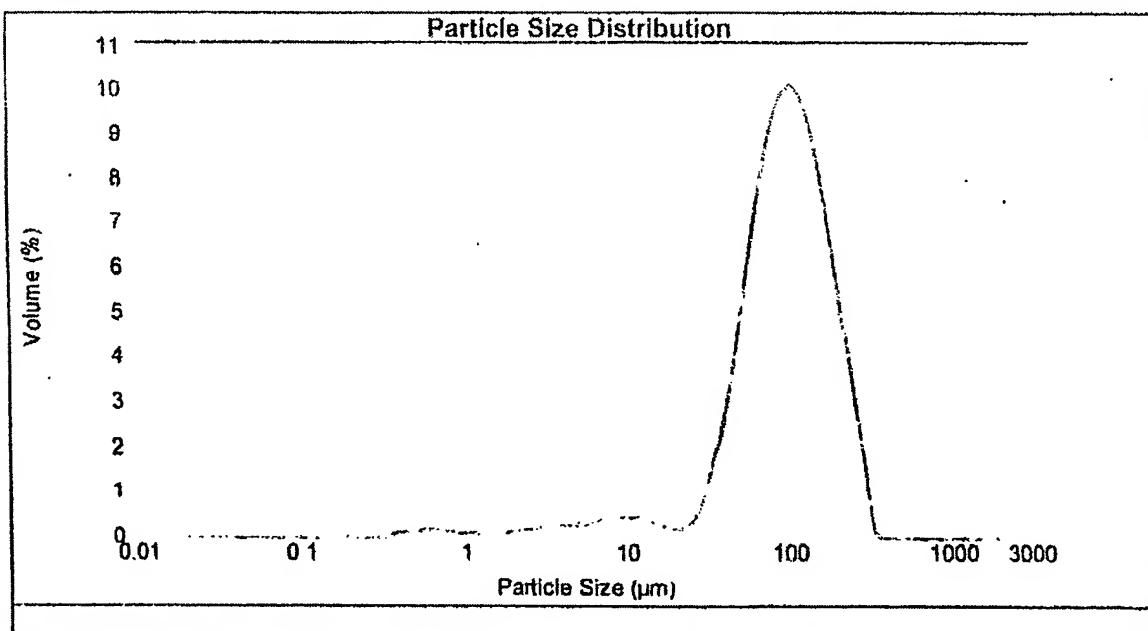
JACOBACCI & PARTNERS s.p.a.

CAMERA DI COMMERCIO  
INDUSTRIA ARTIGIANATO E AGRICOLTURA  
DI TORINO

70 2003A000474


Sample bulk lot ref: P119213	Span : 1.608	Uniformity: 0.503	Result units: Volume
Specific Surface Area. 0.216 m <sup>2</sup> /g	Surface Weighted Mean D[3,2]: 27.779 $\mu$ m	Vol. Weighted Mean D[4,3]: 108.374 $\mu$ m	Concentration: 0.0767 %Vol
Surfactant/Additive name : Tween 20 0.5% saturo CR 2017	Ultrasonic level : 30%	Ultrasonic duration : 60"	Pump speed : 2000

d(0.1): 50.106  $\mu$ m, d(0.5): 97.117  $\mu$ m, d(0.9): 196.676  $\mu$ m

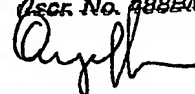


Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %
0.010	0.00	0.120	0.00	1.445	1.07	17.378	5.62	208.900	92.11	2511.635	100.00		
0.013	0.00	0.158	0.00	1.905	1.24	22.900	6.99	275.423	99.64	10111.311	100.00		
0.017	0.00	0.203	0.00	2.512	1.51	30.200	8.78	351.078	100.00	4355.158	100.00		
0.023	0.00	0.275	0.00	3.311	1.88	39.811	9.76	478.630	100.00	5754.359	100.00		
0.030	0.00	0.363	0.00	4.365	2.30	52.491	16.68	630.957	100.00	7565.778	100.00		
0.040	0.00	0.479	0.16	5.754	2.60	69.163	29.16	831.754	100.00	10000.000	100.00		
0.052	0.00	0.631	0.47	7.585	3.44	81.201	45.74	1009.478	100.00				
0.068	0.00	0.832	0.74	10.000	4.23	120.228	63.84	1445.440	100.00				
0.091	0.00	1.095	0.94	13.183	5.04	158.493	80.17	1805.451	100.00				

FIG. 1A

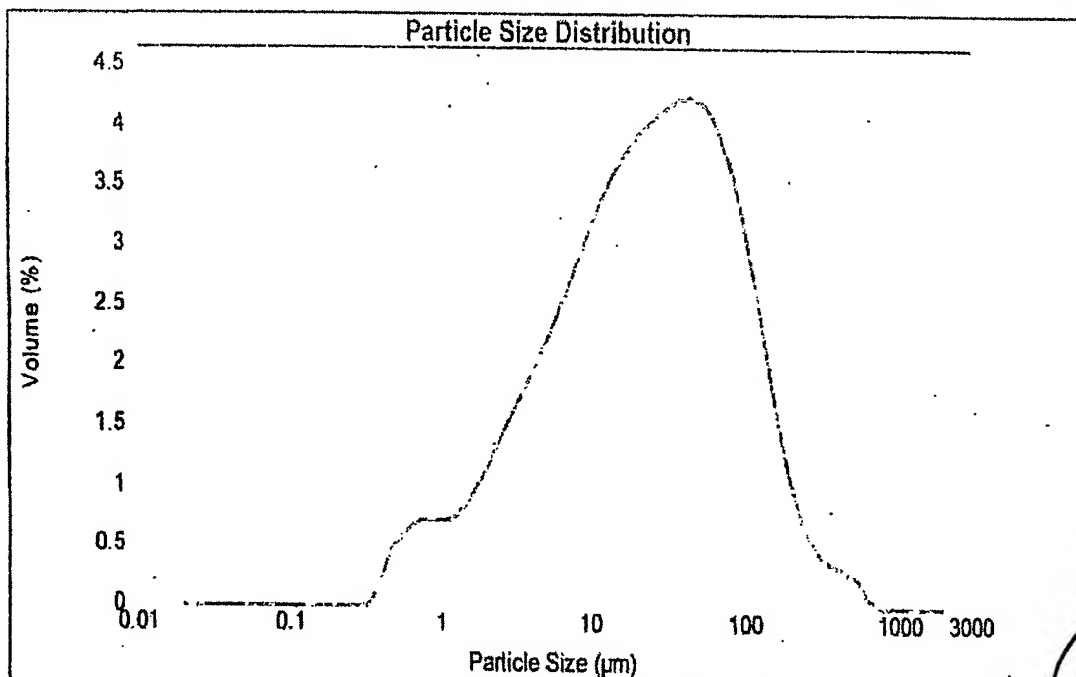
 CAMERA DI COMMERCIO  
INDUSTRIA ARTIGIANATO E AGRICOLTURA  
DI TORINO

ANGELO GERBINO  
(Iscri. No. 4888M)



Sample bulk lot ref: G 3919-3B Span: 4.668 Uniformity: 1.58 Result units: Volume  
 Specific Surface Area: 0.935 m<sup>2</sup>/g Surface Weighted Mean D[3,2]: 6.414 µm Vol. Weighted Mean D[4,3]: 46.667 µm Concentration: 0.0671 %Vol  
 Surfactant/Additive name: Tween 20 0.5% saturo CR 2017 Ultrasonic level: 30% Ultrasonic duration: 60" Pump speed: 2000

d(0.1): 0.070 µm d(0.5): 23.634 µm d(0.9): 112.996 µm



Size (µm)	Vol Under %	Size (µm)	Vol Under %	Size (µm)	Vol Under %	Size (µm)	Vol Under %	Size (µm)	Vol Under %	Size (µm)	Vol Under %
0.010	0.00	0.120	0.00	1.445	5.46	17.378	42.19	208.820	97.09	2511.688	100.00
0.013	0.00	0.158	0.00	1.906	7.16	22.609	49.19	275.423	93.34	3311.251	100.00
0.017	0.00	0.205	0.00	2.542	9.42	30.200	56.51	353.078	99.06	4365.153	100.00
0.023	0.00	0.278	0.00	3.311	12.25	39.611	64.06	478.630	99.64	5754.399	100.00
0.030	0.00	0.362	0.01	4.365	15.63	52.481	71.67	630.697	99.97	7585.776	100.00
0.040	0.00	0.479	0.03	5.754	19.57	69.183	79.05	831.754	100.00	12000.010	100.00
0.052	0.00	0.631	1.50	7.590	24.19	91.201	85.70	1058.478	100.00		
0.069	0.00	0.852	2.82	10.000	29.53	120.225	91.07	1445.440	100.00		
0.091	0.00	1.096	4.10	13.183	35.58	158.498	94.82	1906.481	100.00		

FIG. 1B

 CAMERA DI COMMERCIO  
INDUSTRIA ARTIGIANATO E AGRICOLTURA  
DI TORINO

ANGELO GERBINO  
(Ispe. No. 488544)

TO 2003A000474

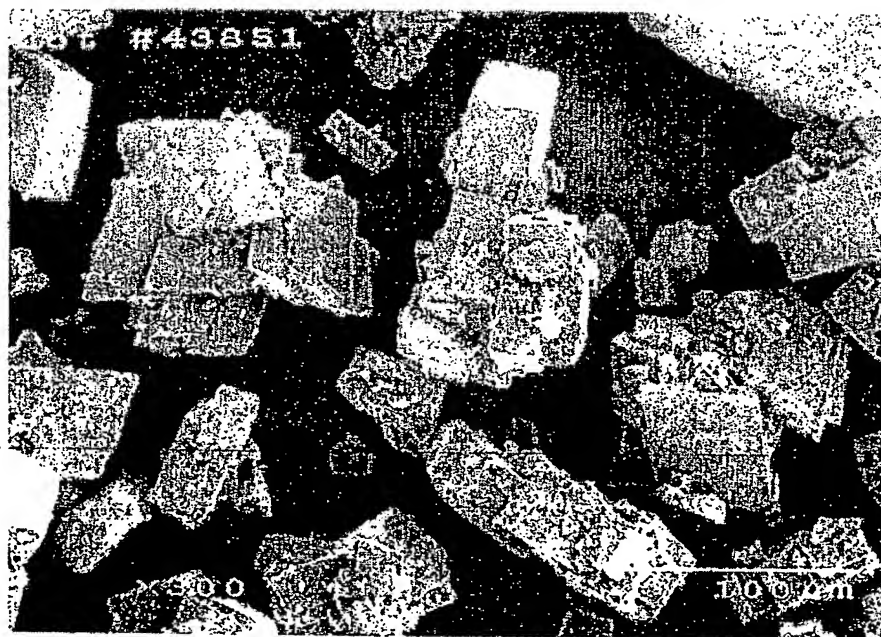


FIG. 2A

(dexloxiglumide – Lotto PP9282/43851)

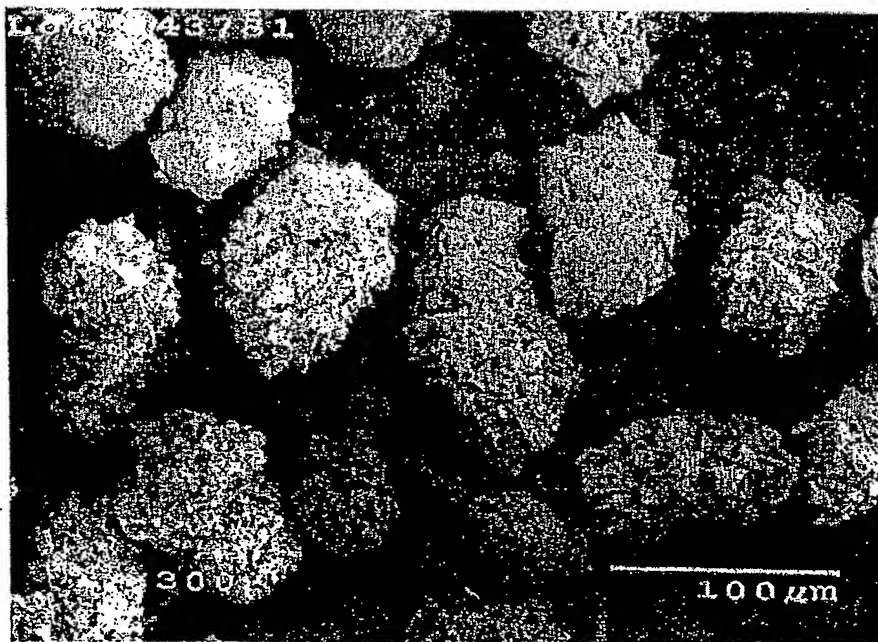
 CAMERA DI COMMERCIO  
INDUSTRIA ARTIGIANATO E AGRICOLTURA  
DI TORINO

ANGELO GERBINO  
(REG. No. 4888M)

*Angelo Gerbino*



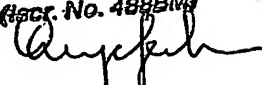
TO 2003 A 000472



**FIG. 2B**

(dexloxiglumide – Lotto G3919/43781)

  
CAMERA DI COMMERCIO  
INDUSTRIA ARTIGIANATO E AGRICOLTURA  
DI TORINO



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**